

Abstract

MICROCRYSTALLINE COLLAGEN STRUCTURES AND METHOD OF PREPARING SAME
AVICON Inc

A structure for example an absorbent material of surgical dressings, sponges, tampons &c., comprises a substrate having a surface layer consisting essentially of microcrystalline collagen deposited on said substrate by electrostatically attracting divided microcrystalline collagen onto the substrate. The substrate may carry an adhesive coating which may be subsequently heated to remove any volatile content and onto which the collagen is deposited or may be formed of a film of adhesive, or may be a film of collagen, a cellulosic film, which may be felted, knitted or woven fibrous material optionally perforated. The substrate may also be a plastics film coated with an aqueous microcrystalline collagen gel, which is heated when coated with divided collagen to remove water. The collagen is obtained from natural collagen, such as hide or gut.

Translation of claims 1 and 2

Claim 1

A microcrystalline collagen laminate structure for absorption of biological fluid or hemostasis comprising a substrate having a layer consisting essentially of a microcrystalline collagen deposited on said substrate by electrostatically attracting divided microcrystalline collagen onto the substrate.

Claim 2

A method for manufacturing the microcrystalline collagen laminate structure of claim 1 comprising moving a substrate through a coating position, providing a divided microcrystalline collagen on the coating position, giving the divided microcrystalline collagen an electrostatic charge, fixing the divided microcrystalline collagen given the electrostatic charge onto the surface of the substrate which passes through the coating position by electrostatically attracting, and picking up the substrate fixed with the divided microcrystalline collagen from the coating position.

⑫特許公報(B2) 昭55-6061

⑮Int.Cl.³
B 32 B 9/02
A 61 L 15/06
B 05 D 1/14

識別記号 庁内整理番号
6681-4 F
6617-4 C
6683-4 F

⑯⑰公告 昭和55年(1980)2月13日
発明の数 2

(全5頁)

1

2

⑤微結晶コラーゲン構造物およびその製造法

物の製造方法。

発明の詳細な説明

②特 願 昭47-20655

この発明はフロック加工された微結晶コラーゲン含有積層物に関する。一具体例によれば、この発明はフロックされた微結晶コラーゲンを含有する積層物の製造法を示すものである。他の具体例によれば、この発明は要素または構成成分として、フロック加工された微結晶コラーゲン層および被膜を含む積層物を示すものである。

③出 願 昭47(1972)3月1日

フロック加工され微細に粉碎された物質を含む積層物の製法に関しては種々の技術が知られており、多くの物質がフロック加工された積層物および被覆物の製造および固着に使用されてきた。

公 開 昭47-30738

例えば、適当な担体上へ種々の物質を静電的固着することにより固着することが知られている。

④昭47(1972)11月9日

例えば、米国特許第2,551,035、

優先権主張 ⑤1971年3月1日 ⑥米国(US)

2,592,602、3,194,702、3,202,539、

⑦發明者 ロウエル・デイー・ゼレツニック

3,323,933、3,457,088、および

アメリカ合衆国テキサス州フォー 10

3,492,144号を参照されたい。

ト・ワース・ポーコー・コート

20 本発明の積層物の担体としては上記文献に記載されているような導電性または非導電性材料、例えば天然または合成繊維から織成または編成された布および不織布、紙、皮革、ゴムまたは合成樹脂のシートおよびフィルム；およびこれらの物質からなるロッド、索およびその他の適当な成型品等が使用できる。

6413

この発明の目的はフロック加工された微細に粉碎された微結晶コラーゲンから成る改良された積層物およびその製方を与えることにある。該積層物はパンソニー、外科用、包帯、スポンジ、止血用パッドおよびマットとして有用である。

⑧出願人 アビコン・インコーポレーテッド

この発明によれば、基材とフロック加工されかつ微細に粉碎された微結晶コラーゲンの層とからなる改良された微結晶コラーゲン含有積層物が、微細に粉碎された微結晶コラーゲンを静電的に固着することにより製造され、フロック加工された微結晶コラーゲンのコラーゲン被覆層を形成す

アメリカ合衆国テキサス州フォー 15

ト・ワース・サウス・フリーウエイ 16

16201

イ6201

⑨代理人 弁理士 湯浅恭三

外2名

⑩引用文献

特公 昭47-3557(JP,B1)

⑪特許請求の範囲

1 微粉碎された微結晶コラーゲンを基材上に静電気的に吸引することにより、該基材上に固着された本質的に微結晶コラーゲンからなる層を特徴とする、体液吸収または止血用微結晶コラーゲン 25 積層物。

2 被覆用位置を通過させて基材を移動し、該被覆用位置に微粉碎された微結晶コラーゲンを供給し、該微粉碎された微結晶コラーゲンに対して静電気的荷電を行い、生じた荷電微結晶コラーゲン 30 を該被覆用位置を通過して移動する該基本表面に吸引して該微結晶コラーゲンを該基材上に固着し、既に基材表面に微結晶コラーゲンの被覆を有する得られた被処理基材を該被覆用位置から取出すこと 35 を特徴とする、基材と該基材上に固着された本質的に微結晶コラーゲンからなる層とからなる特許請求の範囲第1項記載の微結晶コラーゲン積層

る。

微結晶コラーゲンは F M C コーポレーション（プリンストン、ニュージャージ、米国）により商品名“ A V I T E N E ”として製造販売されている市販のコラーゲン物質である。微結晶コラーゲンの製造および性質は米国特許第 3,393,080, 3,443,261 号および 3,471,598 号に記載されている。

微結晶コラーゲンは嵩高で、密度が低い微細纖維状物質である。この微結晶コラーゲンを止血用に用いる場合、これまでこの微細な羽毛状微結晶コラーゲンをピンセットまたはゴム手袋を装着した手で握み取つて局部に被覆していた。水が存在すると止血特性は損われるため、取扱いは慎重に行わなければならず、また握み取る際、または握み取つた後局所に移動する間にまたは局所に適用後、微結晶コラーゲンの一部が落下または空中に浮遊散逸する欠点があつた。また、羽毛状物質は目分量で握み取るため、使用局部に対して必要以上の量となることがあり、無駄が生じる。

本発明は微結晶コラーゲンの止血用等の優れた生物特性を保持したまゝ、これを取扱い易くかつ無駄のないようにするために基材に静電積層することによって止血用、体液吸収用の材料として有用な積層物を提供することに成功した。

固体の微粉碎微結晶コラーゲンは膨潤ファブリルとトロボコラーゲンとの中間の物理的性状を有する親規な形のコラーゲンである。この新しい物理的形態のコラーゲンは微結晶かつコロイド状であり、凝集したトロボコラーゲン単位の束から成る。この凝集したトロボコラーゲン単位は、長さが個々のトロボコラーゲン単位の長さから 1 ミクロンまでに変化し、直径が約 25 オングストローム単位から数百オングストロームまで変化する。

種々の形態のコラーゲンから成り、その少くとも約 10 重量%がこの発明に使用される。微結晶コラーゲンであり、かつトロボコラーゲンおよびその分解誘導物質を実質的に含有しない組成物は約 1 % の程度の低濃度で粘度安定性ゲルを作る。

この発明の実施に使用される微結晶コラーゲンは少くとも約 1 重量% のミクロン以下のコロイド状コラーゲン粒子を含まねばならない。微結晶コラーゲンは 0.5 % の分散塩濃度において、懸濁液または非弾性ゲルを形成する特異な性質を有する。

このゲルは約 3.2 ± 0.2 の pH を示し、密封容器内に貯蔵した場合、5 °C で少くとも 100 時間実質的に安定な粘度を有する。これは、放置状態において、濃化または粘度の増加を示し、ゴム状混合物を作るゼラチンのようなトロボコラーゲンおよびコラーゲンの分解物で形成される弾性またはエマルジョンタイプのゲルと極めて対称的である。

前記米国特許に記載されているように、使用される微粉碎された微結晶コラーゲンは、あらゆる天然の状態、すなわち 片または生皮または消化管のまゝのいずれかの状態のコラーゲンを使用できるが、非変性条件で乾燥し、処理しやすいよう切り込んだ小片として使用することが好ましい。

非変性コラーゲンは pH が約 1.6 から約 2.6 の範囲にある極めて希薄な酸により注意深く制御された条件下で処理される。コラーゲン含有物質が湿潤状態にある場合、存在する水の比率をこのコラーゲン含有物質の処理に使用される酸溶液の調整な際して考慮しなければならない。

次いで、約 1 ~ 10 % またはそれ以上、好適には 25 ~ 85 % またはそれ以上のコラーゲン含有物質がミクロン以下のサイズに減じられるまで、稀酸の存在においてこの物質を機械的に分解する。

全てのコラーゲン含有物質のサイズがミクロン以下に減じられる必要はない。何故ならば、僅か約 10 % またはそれ以下の物質のサイズが前記のように減じられた場合には、生じた生成物を使用することができる。しかしながら、最適な結果はより高濃度のミクロン以下のサイズの前記物質によつて実質的に達成される。

微結晶コロイド状コラーゲンを製造するためには、要求される pH を有する適当な稀酸により牛生皮またはコラーゲン含有物質を完全に浸漬することが必要である。

酸処理剤として塩酸を使用する場合、およびコラーゲン原料物質として真空凍結乾燥雌牛生皮を使用する場合、十分に分解された微結晶コロイド状コラーゲンを製造するための処理溶液の pH は約 2.6 を越えてはならない。約 1 % の固体分濃度における最適な結果は約 2 の程度の pH を有する酸溶液による場合に得られる。約 1.6 以下の pH を有する溶液による処理は、顕著な見掛け粘度の低下によつて明かなように、酸可溶性トロボコラ

ーゲンおよび他の分解生成物の付随的な生成による急速な分子量の減少を起す傾向がある。

酸処理の作用は三段である。第一は、酸により繊維が制限された膨潤を起す。第二は、コラーゲンフィブリルの非晶または無定形域内のペプチド結合が選択的に制限された加水分解を起し、このために引続く機械的分解により、弱くなつた形態の容易な切断がなされ、トロボコラーゲンとコラーゲンフィブリルとの中間の大きさを有する微結晶粒子が与えられる。第三は、酸の一部がコラーゲンの遊離第一アミンと反応し、コラーゲン塩酸塩と称され、もちろん水の存在においてイオン化する物質を形成する。

酸処理後、酸により均質に分配された生皮物質を機械的に摩碎し、その一部分、例えば少くとも 10%をミクロン以下のサイズに減じる。低固形分濃度用のウォーリングブレンダー (Waring-Blender) またはカウレスディソルバー (Cowles-Dissolver) のような好適な分離装置により処理コラーゲン粒子相互に高剪断力を 20 与え、サブフィブリル微結晶コラーゲン凝集物のサイズの効果的な減少および切断を起す。高剪断力は特に高固形分濃度（約 5%）の場合には「バウワーリファイナー (Bawer Refiner)」および「ライツエクストルーダー (Rietz Extractor)」の使用のような小孔を通じて押出すような方法および他の周知の方法で与えることもできる。好ましくは、10%の生成物のサイズがミクロン以下になるまで、例えば 15~20%またはそれ以上の生成物がコロイド状サイズに 30 減じられるまで分解が継続される。

塩酸は、単に比較的安価であり、容易に入手できかつ制御しやすいという理由で、酸処理剤と使用される。他の有機および無機酸、例えば硫酸、臭化水素酸、リン酸、シアノ酢酸、酢酸およびクエン酸が利用できる。例えば、硫酸も満足すべきものであるが、その作用の制御が困難である。クエン酸も塩酸、臭化水素酸、リン酸、シアノ酢酸に代えて使用できる。

何故ならば、不溶性コロイド状物質を形成し維持し、一方この物質の可溶性生成物への急速な分解を防止するような程度にコラーゲン繊維の膨潤および加水分解を防止する能力を有するためである。

分解の完了時に、生成されたゲルは約 2.6~3.8 の pH を有し、個々の pH は処理酸の pH に左右される。最適な特性を示すゲルの pH は 3.0 と 3.3 との範囲であることが好ましい。例えば、1% ゲルの製造において、微細に粉碎した真空凍結乾燥雌牛生皮 1 部を 2.25 の pH を有する塩酸 100 部で処理した。ウォーリングブレンダーにおける 15 分間の処理の後、ゲルは 3.25 の pH を有した。2% のゲルを同様な方法で製造し、このゲルは 3.3 の pH を有した。微細に粉碎された微結晶コラーゲンの 1g サンプルをこのゲルを乾燥することにより製造し、このサンプルを 100 ml の蒸留水に入れた場合、コラーゲンの部分的塩酸塩はイオン化されかつ水の pH は約 3.1 に低下した。

微結晶物質は高水分吸収特性を示し、かつこの発明により製造された生成物は水中で分解する傾向をもたない。したがつて、微細に粉碎された微結晶コラーゲンは包帯としてまた外科医療用に有用な材料および積層物の製造に有用である。

若干の用途に関しては、微結晶コラーゲン中に存在する遊離脂肪を除くことが好ましい。

この除去は、高標白クラフト木材パルプまたは微結晶コロイド状セルロース形態のセルロース質繊維を微結晶コラーゲンの分散液中に添加し、適当に混合することにより生じた分散液中全体にセルロース性物質を均一に分配することにより達成できる。続いて生じる分散液を、例えば通常の加圧済過による済過により、コラーゲン原料物質中に最初から存在する天然脂肪物質の顕著な除去が達成される。このような脂肪物質を最少量水準にまで減少させる他の方法は、脂肪物質を溶解する、アセトンのような有機溶剤による原料未乾燥生皮またはコラーゲン原料物質の抽出であり、または非常に高圧下において前記分散物をセルロース紙または繊物フィルターを強制的に通過させることにある。

このような済過工程はさらに、最終微結晶コラーゲン含有生成物において通常望ましくない毛および肉組織の小片のような除去すべき少量の他の不純物をも除去できる。

必要ならば、この発明により製造される積層物中に使用される微結晶コラーゲン含有物質の混潤強度は、製造工程、特に微結晶コラーゲンの製造の摩碎段階の初期に架橋剤を配合することにより

7

改善できる。満足すべき代表的な架橋剤としては、例えば尿素-ホルムアルデヒド・ブレ縮合物およびメラミン-ホルムアルデヒド・ブレ縮合物のようなホルムアルデヒドベースの架橋剤、クリオキザール、アセトアルデヒド、グルタルアルデヒド、⁵カリ明ばん、クロム明ばん、鉄明ばん、塩基性酢酸アルミニウム、酢酸カドミウム、酢酸銅、水酸化バリウム、水溶性ジイソシアネートがある。使用される個々の架橋剤は、微結晶コラーゲン生成物の所望の最終用途に依る。架橋剤は最終生成物¹⁰の湿潤強度を改善する。特定の架橋剤の使用による他の利益は最紙生成物の耐熱性の改善にある。

この発明の実施により製造された生成物、即ち微結晶コラーゲンの積層または被覆物を含む生成物は吸収性物質が望ましいあらゆる場合、例えば¹⁵使い捨ておしめ、衛生用ナプキン、雑布、外科用スポンジ、工業用および家事用スponジ、パッド、アブリケーター、タンポン、外科用包帯またはタバコ用フィルターのような場合に有用である。例として、この発明の微結晶コラーゲン被覆積層物²⁰を止血用パッドまたはパンソニーとして使用しようとする場合、微結晶コラーゲン被覆を基材上に $1 \sim 30 \text{ mg/cm}^2$ の範囲の量で、通常約 $2 \sim 15$ $\sim 20 \text{ mg/cm}^2$ の範囲の量で適用するのが普通である。

この発明により製造された微結晶コラーゲン含有積層物中に医薬用剤を配合することもできる。

このような薬剤は、微結晶コラーゲンの製造工程中にまたはこの発明による積層物の製造のための微細に粉碎された微結晶コラーゲンの静電気的³⁰固着を含む製造操作における微粉碎された微結晶コラーゲンとの混合時に配合できる。また、必要によりこのような薬剤を微結晶コラーゲンの静電気的固着に引続いて、この発明により製造された微細に粉碎された微結晶コラーゲン含有積層物に³⁵配合できる。

この発明により製造される積層物の製造を図解的に示す図面を参照すれば、微粉碎された微結晶コラーゲンを、ローラ¹⁴および¹⁵によりまたはその上を移動する適当な基材¹²上に設置され⁴⁰るホッパー¹¹中に入れる。基材¹²は、セルロースフィルムのような材質のフィルムから成り、接着材料としての水性コラーゲン含有ゲルにより被覆でき、かつホッパー¹¹の底部排出口^{11a}

8

下を通過する。発電装置¹⁶により静電的電荷を受けた微粉碎微結晶コラーゲンを、ホッパー¹¹の底部排出口^{11a}から、発電機¹⁶により適度かつ反対の静電気的電荷を与えられた移動する基材¹²上に落下させる。

微粉碎微結晶コラーゲンをホッパー¹¹の排出口^{11a}を通じて落下させるため、反対に荷電された基材¹²に付着し、基材上に微粉碎微結晶コラーゲンの均一な接着被膜または層を形成する。

必要に応じ、図示されているように、乾燥機¹⁸を付設することもできる。これにより、基材表面上に存在し、微粉碎微結晶コラーゲンの静電的固着層をより堅固にするためのいかなる接着剤料をも乾燥または硬化することができる。乾燥機¹⁸を通過した後、微粉碎微結晶コラーゲンにより被覆された基材はロール¹⁵を経て、指示されているように適当な生成物巻取ロールに向う。

適当に荷電された基材上に微粉碎された微結晶コラーゲンを静電的に固着することは特に満足すべきものである。この方法により、微粉碎された微結晶コラーゲンの均一な被覆が基材上に固着または置くことができる。微結晶コラーゲンのこの均一な被覆は基材上に固着できる。何故ならば、基材表面は、ホッパー¹¹の排出口^{11a}を離れる際の微粉碎微結晶コラーゲンに荷電されているのと反対極の荷電を有するからである。静電気的固着を利用することにより、基材の全ての露出表面（通常、その表面に達することが困難である割れ目および孔を含む）に微粉碎微結晶コラーゲンの層を固着することも可能である。

さらに、微粉碎された微結晶コラーゲンの静電気的固着された層は外観上実質的に均質である。

実際、微粉碎された微結晶コラーゲンは反対に荷電された基材に引きつけられる傾向を有し、そのため微粉碎された微結晶コラーゲンフィブリルの一端が先ず基材に接触し、そこに接着する傾向がある。特に基材に接着材料が付与されている所において著しい。このような条件下では、得られた静電気的に固着されたフィブリルが基材に對して、フィブリルの一方の端部で固着する傾向にあり、微粉碎された微結晶コラーゲンの改良された特殊被覆を有する生成物を生じる。物理的な観点によれば、このような被覆は、この発明による静電気的固着による以外の方法では得ることがで

9

きないものである。

この発明の実施は、基材上に微粉碎された微結晶コラーゲンの被覆の静電気的固着を示すように図面に図解的に記載されているが、電気的に固着された微結晶コラーゲンを含む複雑な多層積層物 5

10

もこの発明の実施により製造できる。

図面の簡単な説明

図面は、この発明の構造物の製造を図解的に示す図である。

